

(12) NACH DEM VERtrag UBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VEROFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

96

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
19. Dezember 2002 (19.12.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/100452 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61L 27/04,
27/58

CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06375

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Juni 2002 (11.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- *hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)*
für alle Bestimmungsstaaten
- *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)* für die
*folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent
(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG)*
- *Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US*

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 28 100.5 11. Juni 2001 (11.06.2001) DE

Veröffentlicht:

- *mit internationalem Recherchenbericht*

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: MEDICAL IMPLANT FOR THE HUMAN OR ANIMAL BODY

WO 02/100452 A1

(54) Bezeichnung: MEDIZINISCHES IMPLANTAT FÜR DEN MENSCHLICHEN ODER TIERISCHEN KÖRPER

(57) Abstract: The invention relates to a medical implant for the human and animal body, consisting at least partly of a magnesium alloy. According to the invention, the magnesium alloy contains fractions of rare earth elements and lithium, as well as optionally yttrium and aluminium. Preferably, the magnesium alloy contains lithium in a proportion of 0.01 to 7 % by mass, aluminium in a proportion of 0.01 to 16 % by mass, optionally yttrium in a proportion of 0.01 to 7 % by mass and rare earth elements in a proportion of 0.01 to 8 % by mass.

(57) Zusammenfassung: Ein medizinisches Implantat für den menschlichen und tierischen Körper besteht zumindest teilweise aus einer Magnesiumlegierung. Dabei ist vorgesehen, daß die Magnesiumlegierung Anteile von Seltenerdmetallen und Lithium sowie gegebenenfalls von Yttrium und Aluminium enthält. Vorzugsweise enthält die Magnesiumlegierung Lithium in einem Anteil von 0,01 bis 7 mas%, Aluminium in einem Anteil von 0,01 bis 16 mas%, gegebenenfalls Yttrium in einem Anteil von 0,01 bis 7 mas% und Seltenerdmetalle in einem Anteil von 0,01 bis 8 mas%.



Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Medizinisches Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper

Die Erfindung betrifft ein medizinisches Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper, das zumindest teilweise aus einer Magnesiumlegierung besteht.

5

Medizinische Implantate der genannten Art sind in verschiedenen Formen bekannt. Es kann sich dabei um Befestigungselemente für einen Knochen, beispielsweise Platten, Schrauben oder Nägel, um chirurgisches Nahtmaterial, um chirurgische Netze oder Folien oder auch um Prothesen oder Prothesenteile handeln. Üblicherweise bestehen zur Zeit verwendete Implantate aus korrosionsbeständigem Material wie Edelstahl oder Titan. Damit ist jedoch der Nachteil verbunden, daß die Implantate im Körper nicht degradiert werden und deshalb operativ entfernt werden müssen, wenn sie aus medizinischen Gründen nicht mehr notwendig sind, da es ansonsten zu Gegenreaktionen des Körpers kommen kann. Alternativ sind auch degradierbare Implantate aus Polymeren bekannt. Sie besitzen jedoch eine relativ geringe Fertigkeit und Duktilität.

Bereits seit Beginn des 20. Jahrhunderts ist es bekannt, daß Implantate aus Magnesium oder Magnesiumlegierungen ge-

wisse Vorteile mit sich bringen, da Magnesium leicht degradiertbar ist. In dem Aufsatz "Magnesium Screw and Nail Transfixion in Fractures" von Earl D. McBride aus "Southern Medical Journal, 1938, Vol. 31, Nr. 5, S. 508 ff. ist die Verwendung von Schrauben, Bolzen und Dübeln aus Magnesium bzw. Magnesiumlegierungen beschrieben. In der DE 197 31 021 A1 wird diese Idee wieder aufgegriffen, ohne jedoch auf die bekannten degradierbaren Implantate aus Magnesium oder Magnesiumlegierungen einzugehen. Die im Zusammenhang mit der Knochenchirurgie beschriebenen Magnesiumlegierungen weisen jedoch den Nachteil auf, daß sie eine relativ große Gasmenge pro Zeiteinheit, insbesondere an Wasserstoff produzieren. Dadurch besteht die Gefahr, daß in dem mit einem entsprechenden Implantat versehenen Körper Gaskavernen entstehen, die für den Heilungsprozeß hinderlich sind, da sie insbesondere das Gewebe und die Gewebeschichten voneinander trennen. Darüber hinaus zeigen die bekannten Magnesiumlegierungen einen ungleichförmigen Korrosionsangriff, der einen zuverlässigen Halt während des notwendigen Heilungszeitraums nicht gewährleistet.

Auch chirurgisches Nahtmaterial aus Magnesium oder Magnesiumlegierungen ist seit langem bekannt, wie sich beispielsweise aus DE-PS 630 061, DE-PS 676 059, DE-PS 665 836 und DE-PS 688 616 ergibt. Mit einem derartigen Nahtmaterial sind ebenfalls die oben genannten Nachteile hinsichtlich der Gasentwicklung und des ungleichmäßigen Korrosionsangriff gegeben.

Es ist ferner bekannt, Magnesium oder eine Magnesiumlegierung auf Implantate insbesondere aus Edelstahl aufzudampfen, da diese Stoffe zu einer rascheren Wiederherstellung des Knochens beitragen. Auch aus entsprechendem Material bestehende Prothesen oder Prothesenteile wurden bereits verwendet. Um das Knochenwachstum zu fördern, können den

Legierungen Calcium und Cadmium zugeschlagen sein. Neben den bereits oben genannten Nachteilen ist insbesondere die Verwendung von Cadmium (Cd) problematisch, da es sich hierbei um ein toxisches Metall handelt, das nicht in den Körper gelangen sollte.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein medizinisches Implantat für den menschlichen oder tierischen Körper vorzusehen, das die vorgenannten Nachteile vermeidet und mit 10 keinen oder nur geringen Nebenwirkungen im Körper degradierbar ist.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß bei einem medizinischen Implantat der genannten Art dadurch gelöst, daß die Magnesiumlegierung Anteile von Seltenerdmetallen und von Lithium enthält. Der in der Magnesiumlegierung enthaltene Selten-erdmetallanteil fängt den bei der Korrosion des Magnesiums entstehenden Wasserstoff ab. Durch die Beimischung der Sel-tenerdmetalle zur Magnesiumlegierung wird eine Kornfeinung 20 erreicht, wodurch sich ein langsamer, kontinuierlicher und gut vorhersehbarer Korrosionsverlauf des entsprechenden Implantates im Körper einstellt. Auf diese Weise sind eine übermäßige Gasentwicklung und die Gefahr der Bildung von Gaskavernen bei der Degradierung des Implantates zuverlässig 25 vermieden. Durch die lithiumabhängige Deckschichtkomponentenvermehrung wird ein sehr guter Korrosionsschutz der Magnesiumlegierung erreicht.

Das Zulegieren von Seltenerdmetallen zu Magnesiumbasisle-30 gierungen verbessert darüber hinaus deren mechanische Mate-rialeigenschaften. Die erfindungsgemäße degradierbare Le-35 gierung zeichnet sich durch eine erhöhte Duktilität und ei-ne gesteigerte Festigkeit bei gleichzeitig gutem Korrosi-onswiderstand im Vergleich zu den bekannten degradierbaren Magnesiumlegierungen für Implantate aus.

Erfindungsgemäß finden als Seltenerdmetalle vorzugsweise Cer und/oder Neodym und/oder Praseodym oder ein anderes Element der Ordnungszeichen 57 bis 71 des Periodensystems 5 Verwendung. Dabei dürfte Cer zu bevorzugen sein, da es in natürlicher Weise im Körper und insbesondere im Knochen vorkommt.

In bevorzugter Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, 10 daß die Magnesiumlegierung enthält:

Lithium in einem Anteil von zumindest 0,01 mas% und bis zu 7 mas%,

15 Aluminium in einem Anteil von zumindest 0,01 mas% und bis zu 16 mas%,

gegebenenfalls Yttrium in einem Anteil von zumindest 0,01 mas% bis zu 7 mas% sowie

20 Seltenerdmetalle in einem Anteil von zumindest 0,01 mas% und bis zu 8 mas%.

Vorzugsweise ist die Magnesiumlegierung gemäß der Formel 25 $MgLi_4Al_4SE_2$ mas% (= 4 mas% Li + 4 mas% Al + 2 mas% SE + Rest Basiselement Mg) zusammengesetzt, wobei SE ein Seltenerdmetall ist. Alternativ kann die Magnesiumlegierung auch gemäß der Formel $MgY_4SE_3Li_2$, 4 mas% zusammengesetzt sein, wobei SE ebenfalls ein Seltenerdmetall ist. Das Seltenerdmetall, beispielsweise Cer, verbessert die mechanischen und korrosiven Eigenschaften, indem der Wasserstoff abgebunden wird und vermehrt Deckschichtkomponenten entstehen.

Die Magnesiumlegierung kann schmelzmetallurgisch, pulvermetallurgisch oder durch mechanisches Legieren zu einem Imp-

lantat ausgebildet werden oder durch Metallspritz-/Sintertechniken auf vorgefertigte Implantate appliziert werden. Die Werkstoffe können im guß- oder thermomechanisch behandelten Zustand als Implantat verwendet werden. Eine
5 Erhöhung der mechanischen und/oder korrosiven Gebrauchseigenschaften tritt durch ein sequentielles Strangpressen, Homogenisieren und Auslagern auf. Die Implantate können darüber hinaus durch spanende oder formgebende Bearbeitung wie beispielsweise durch Drehen, Schmieden oder Stanzen
10 hergestellt werden.

Die Erfindung nutzt die Seltenerdmetalle, die als Gruppe stark ähnelnde mechanische und korrosive Eigenschaften aufweisen und in die Legierung übertragen. Hier werden exemplarisch die Legierungskomponenten Cer, das als Repräsentant der Cer-basierten Mischmetalle ist, und Yttrium verwendet, da diese in der Gegenwart die höchste wirtschaftliche Verfügbarkeit aufweisen. Jedes andere Seltenerden-Element reagiert jedoch vergleichbar. Die Seltenerden bilden bei Korrosion Hydroxide, exemplarisch $\text{Ce}(\text{OH})_3$, Aluminium bildet Spinelle wie MgAl_2O_4 , Magnesium bildet eine MgO und $\text{Mg}(\text{OH})_2$ -Deckschicht aus. Durch den Zuschlag von Lithium werden diese Deckschichtkomponenten im angehobenen pH der Doppelschicht thermodynamisch stabiler und es werden weitere Deckschichtkomponenten wie z.B. $\text{Al}(\text{OH})_3$ oder CeAlO_3 thermodynamisch erst möglich und stabil. Eine Anreicherung der Deckschicht durch mehr Komponenten führt zu einer Verdichtung, die zum einen die zugeigenspannungsbehaftete $\text{Mg}(\text{OH})_2$ -Deckschicht entspannt und durch die Verdichtung das
25 Diffundieren von Mg reduziert. Durch weniger Mg in der Doppelschicht korrodiert das Implantat weniger, es entsteht weniger Wasserstoff. Durch weniger Wasserstoff wird das
30 Implantat körperverträglicher und der pH-Wert bleibt auf höherem Niveau. So bleiben die z.T. pH-abhängigen Deck-

schichtkomponenten intakt und reduzieren die Korrosionsrate.

Die erfindungsgemäße Magnesiumlegierung kann in Form von chirurgischen Befestigungsdrähten unterschiedlicher Dicke, die auch aus Einzeldrähten geflochten sein können, von Schrauben insbesondere für die Hand- und Fußchirurgie sowie in der traumatoologischen und orthopädischen Knochen- und Gelenkchirurgie insbesondere als Interferenzschrauben (Kreuzbandchirurgie) sowie als Naht- und Ankersystem zur Fixierung von Muskeln, Sehnen, Menisken, Gelenklippen (z.B. Acetabulum, Glenoid), Fascien, Periost und Knochen verwendet werden. Des Weiteren kann die Magnesiumlegierung für Platten, Stifte, Knöpfe oder Cerclagen Verwendung finden.

15

In einer weiteren Anwendungsmöglichkeit können aus der erfindungsgemäßen Magnesiumlegierung Wund- oder Bruchnetze oder Wund- oder Bruchfolien hergestellt werden. Die Herstellung kann durch gegenseitiges Verbinden dünner Drähte oder durch Ausstanzen dünner Bleche erfolgen.

Darüber hinaus kann chirurgisches Nahtmaterial, insbesondere Wundklammern beispielsweise für Klammernahtgeräte, aus der Magnesiumlegierung bestehen.

25

Implantate mit einer Implantatbeschichtung mit der erfindungsgemäßen Magnesiumlegierung können insbesondere für Implantate mit Knochenkontakt Verwendung finden. Für die Aufbringung der Beschichtung können an sich bekannte Verfahren, z.B. thermisches Spritzen (Lichtbogen und Plasma), PVD (= physical vapor deposition), CVD (= chemical vapor deposition) oder Co-Strangpressen Anwendung finden.

Um die Verträglichkeit für den menschlichen oder tierischen Körper zu erhöhen, enthält die erfindungsgemäße Magnesiumlegierung kein Cadmium, d.h. sie ist cadmiumfrei.

- 5 Wenn die erfindungsgemäße Magnesiumlegierung für Prothesen oder Prothesenteile verwendet wird, ist der Vorteil gegeben, daß die Implantate nach dem Anwachsen des Knochens und dem dadurch gegebenen Erreichen der Sekundärstabilität resorbiert werden können, so daß der natürliche Kraftfluß innerhalb des Knochens nicht behindert wird.
- 10

Im folgenden erfolgt eine Beschreibung der Wirkungen der einzelnen Legierungskomponenten für die Legierungen vom Typ MgYSE und vom Typ MgLiAlSE, wobei SE, Seltenerden von Ce 15 dominiert werden, so dass die Diskussion bzgl. SE an Hand von Ce exemplarisch geführt wird.

Al, Aluminium: Al-Zuschläge wirken sowohl gegen Korrosion in Freibewitterung als auch in Elektrolyten. Bei atmosphärischer Komplexbelastung weist Al-legiertes Mg im Vergleich zu Mg-Mn oder Mg-Fe geringere Deckschichtstärken auf. Geringere Oxidationsraten können mit vergleichsweise dichten Deckschichten und somit einem gesteigerten Korrosionswiderstand einhergehen. Aufgrund der hohen Löslichkeit von 20 11,8 at% lässt sich das Gefüge über die Erstarrungsgeschwindigkeit stark modifizieren. Durch hohe Abkühlraten werden homogene Gefüge mit erhöhtem Korrosionswiderstand durch reduzierte Seigerung, Kornfeinung und weniger Lokalelemente erzeugt, bei niedrigen Abkühlungsraten entsteht 25 ein heterogenes, größer ausscheidungsdurchsetztes Gefüge. Im Allgemeinen sind jedoch heterogene Gefüge und somit Mikrolokalelemente zu vermeiden. In $Mg(OH)_2$ -gesättigter 30 3 % NaCl-Lösung werden auf MgAl_{3,5} mas% bzw. MgAl₁₀ mas% neben $Mg(OH)_2$, $3Mg(CO)_3 \cdot Mg(OH)_2 \cdot 3H_2O$ auch Cl^- , CO_3^{2-} , O^{2-} und

OH^- auch Al^{3+} -Ionen detektiert, wobei die Al^{3+} -Ionen-Konzentration mit der Korrosionszeit ansteigt. Al^{3+} -Ionen verstärken die Deckschichtbildung nicht nur über Bildung des Spinells MgAl_2O_4 Magnesiumaluminat, sondern auch weil das dreiwertige Kation die o.g. Anionen zwecks Ladungsausgleich in der Deckschicht bindet. Dabei fungieren die Al-reichen Ausscheidungen aufgrund ihres höheren Korrosionswiderstandes als Korrosionsbarrieren, weil die aluminiumreichen Oberflächenbereiche Mischoxide spenden. Eine MgAl_9Zn_1 (AZ91) weist in 5 % NaCl-Lösung im Gusszustand einen um Faktor 3 geringeren Korrosionswiderstand als das homogenisierte, gleichmäßig angereicherte Gefüge auf. Durch Auslagern werden eutektische Mg-Al-Ausscheidungen gebildet und der Korrosionswiderstand verdoppelt. Mit steigendem Al-Gehalt nimmt die Deckschichtstärke ab, da durch die Anreicherung mit Al-Kationen die Mg-Auflösung, mit der die deckschichtbildende $\text{Mg}(\text{OH})_2$ -Bildung einhergeht, reduziert wird. Es ist davon auszugehen, dass sich ab 4 mas% Al die Struktur und Stabilität des korrosionsschützenden Al_2O_3 nicht mehr ändert, dieses wird in MgO als $\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ integriert. $\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ ist jedoch nicht dem stöchiometrisch identischen MgAl_2O_4 gleichzusetzen: $\text{MgO}\cdot\text{Al}_2\text{O}_3$ -Elementarzelle: ($\text{B1}'(\text{D}_5_1, \text{D}_5_6, \text{H}_1)$) \neq MgAl_2O_4 -Elementarzelle (H_1). Mit steigendem Al-Gehalt der Mg-Legierung nimmt der Al_2O_3 -Anteil in der Deckschicht und somit der Korrosionswiderstand zu. Durch Al-Zuschläge wird die intermetallische Korrosion reduziert. Die korrosionsfördernde Affinität von Al zu Fe, die den Fe-Grenzwert absenkt und zur Bildung von kathodischem Fe_3Al mit $E^{\circ}_{\text{S-NaCl}} = -0,498$ mV führt, kann durch Mn-Zuschläge, unabhängig von Sand- oder Druckguss kompensiert werden. Hohe Al-Gehalte bewirken eine Verschiebung der Maximalgrenzwerte für AZ91 (MgAl_9Zn_1) aus Druckguss für Fe auf 50 ppm, Ni auf 15 ppm und Cu auf 300 ppm. Allgemein kann die wichtigste

Legierungskomponente des Magnesiums als korrosionsschützend in Gehalten von 1...9 mas% angesehen werden.

Li, Lithium: Die Entwicklung des Systems Mg-Li reicht bis 5 1910 zurück. In der zweiten Periode der Magnesiumentwicklung werden hochlithiumhaltige MgLi₁₄ mas%-Basissysteme (MgLi₃₈ at%) genutzt. Diese zeichnen sich durch eine Dichte von 1,4 g/cm³ und aufgrund der bei 30 at% kubisch raumzentrierten Gefügestruktur durch ein hohes Umformvermögen aus, 10 was zur Herstellung von Blechen z.B. der Legierung MgLi₁₂Al₁₁ mas% (LA141) führt. Dieser superleichte Werkstoff wird nicht ungeschützt eingesetzt und das Korrosionsverhalten ist aufgrund der Legierungskomponente Li chemisch und elektrochemisch unbefriedigend und wird insgesamt als 15 schlecht bewertet wird. Proben dieses Werkstoffes LAE141 laufen im Gusszustand bereits nach kurzer Zeit von vier Wochen dunkel an und zeigen nach rund einem halben Jahr das erste Chipping-Off (Abplatzen von plattenförmigen Segmenten des Volumens). Jedoch verringern Li-Zuschläge bis 10 mas% 20 den Korrosionsangriff in 5 % NaCl-Lösung. In kochendem Wasser oder in Wasserdampf ist der Korrosionswiderstand umgekehrt proportional zum Li-Gehalt. Die Luftfeuchtigkeit spielt eine wesentliche Rolle bei der Korrosion von 25 MgLi₁₄ mas%, deren Korrosionswiderstand sich aber hier durch 1 mas% Al steigern lässt. Für Freibewitterung in urbanem, kontinentalem Seeklima weist MgLi₄₀Al₃Zn_{0,3} at%, homogenisiert mit (400°C/30min/Öl), dem geringen Korrosionsangriff auf, der einer AM20 recht nahe kommt: Die Riefen der spanenden Bearbeitung sind nach drei Monaten noch 30 sichtbar, die Oberfläche glänzt schwach und schwarz. Nach 12 Monaten ist die Oberfläche der homogenisierten MgLi₄₀Al₃Zn_{0,3} at% zerrüttet. Für Li- und höher Al-haltige Mg-Werkstoffe ist die um 700 mV edlere AlLi-Phase korrosionskritisch, deren Volumenanteil durch das Homogenisieren

- reduziert wird. In synthetischem Meerwasser zeigt MgLi₄₀Ca_{0,8} im Gusszustand die geringsten elektrochemischen Korrosionsraten. Chemisch und elektrochemisch alkalisierendes Li verschiebt den pH-Wert in der Doppelschicht in den 5 Stabilitätsbereich von Mg(OH)₂ auf pH > 11,5. Die Mg(OH)₂-Deckschicht wird in Demonstratorsystemen auf MgLi₄₀ at%-Basis um die Legierungskomponenten Al, Zn oder Ca erweitert. Neben der grundsätzlichen Steigerung des Korrosionswiderstandes durch Mischoxide können Systeme 10 MgLi₄₀Al₃Zn₁ at% oder MgLi₄₀Ca_{0,1} at% in 0,01 M H₂SO₄-Lösung bzw. MgLi₄₀Al₃Zn₁ at% in CO₂-begastem Leitungswasser einen gegenüber AZ91 (MgAl₉Zn₁) gesteigerten Korrosionswiderstand aufweisen.
- 15 Die Legierungskomponente Li gilt als duktilitätssteigernd und korrosionsbeschleunigend. Insbesondere mit der Legierungskomponente Al im Zusammenspiel sind Systeme Mg-Li-Al durch die Bildung der stark korrosionsfördernden AlLi-Phase ungeschützt technisch nicht einsetzbar, ihre Verwendung 20 bleibt auf Grund des aufwendigen Korrosionsschutzes auf militärische Bereich beschränkt.

Seltenerden, SE, hier exemplarisch Ce: Die Lanthanoide werden als Seltenerden, Seltenerdmetalle oder Mischmetalle bezeichnet. Die Seltenerden umfassen die Elemente der PSE-Ordnungszahlen 57...71 sowie Sc und Y, welche jedoch aus legierungstechnischer Sicht eine andere Stellung einnehmen und daher in ASTM-Nomenklatur und Diskussion unterschieden werden. Die Oxide werden Seltenerden oder Seltene Erden 30 (SE, engl. RE bzw. HRE) genannt. Die Gruppenzusammenfassung erfolgt wegen stark ähnlicher chemischer und metallurgischer Eigenschaften, die in ähnlicher Weise auf Legierungen übertragen werden. Die freien Korrosionspotentiale der Sel-

tenerden liegen in der Nähe von Mg, so dass ein Legieren von Mg nicht von vornherein als kritisch zu bewerten wäre. Cer-Zuschläge verringern jedoch die Korrosionsbeständigkeit. Für Mg-Al-Systeme erhöhen Ce-Zuschläge, die auf der 5 Masseloberfläche als hellblauer bis violetter Glanz sichtbar sind, die Korrosionsbeständigkeit, unabhängig davon, ob Ce in einer Al-Ce-Ausscheidung, vgl. Al, oder homogenisiert (410°C/16h/Wasser) angeboten wird. Die dreilagige Deckschichttopographie des Systems Mg-Al wird durch Ce-Zuschlag 10 Al-reicher und dehydriert, wodurch der Widerstand gegen den Durchtritt von Kationen steigt. Der Minimalgrenzwert für einen korrosionsschützenden Al-Gehalt wird durch Seltenerden, hier Ce abgesenkt. Ce ist die dominierende Komponente 15 der Ce-basierten RE: 50 mas% Ce, 25 mas% La, 20 mas% Nd und 3 mas% Pr. Für Mg-Legierungen, die in $Mg(OH)_2$ -gesättigter 5 % NaCl-Lösung korrodieren, wird der Korrosionsangriff insbesondere durch Nd abgesenkt. Nd zählt zur Gruppe der HRE, der Seltenerden mit höherer relativer Atommasse. Eine Mg-Y-Nd-Zr-Legierung hat dieselbe Korrosionsrate wie die 20 technische Referenzlegierung MgAl9Zn1 (AZ91), weist jedoch eine geringere Lochtiefe auf. Dieses Phänomen wird mit einer SE-angereicherten $Mg(OH)_2$ -Deckschicht erklärt. Auch Mg-Gd-Y-Zr zeigt einen guten Korrosionswiderstand. Y und Nd werden zum korrosionsschützenden Legieren empfohlen: 25 MgDy10Nd3Zr0,4 mas% hat einer MgAl9Zn1 (AZ91D) vergleichbare Korrosionseigenschaften.

Y, Yttrium: Als Seltenerde weist Y ähnliche Korrosionseigenschaften wie SE auf: Bei einer maximalen Mischkristall- 30 löslichkeit von 12,5 mas% für Y in Mg wird aber durch das Zulegieren von steigenden Y-Gehalten zu MgZn2 die Korrosionsrate in Flusswasser bis $Y < 4$ mas% auf ein Plateau doppelt so hoch wie MgZn2 angehoben, anschließend nimmt die Korrosionsrate stetig zu, für MgZn2Y12 ist die Korrosions-

rate um Faktor 9 größer. Dies wird auf die steigende Durchsetzung des Mg-Zn-MK mit Mg_xY_z -Phasen zurückgeführt.

Kombination der Legierungssysteme

5

Die Übertragung des korrosionsschützenden Einflusses von Lithium in eine technische Legierung ist nicht nur unter korrosionsspezifischen Gesichtspunkten interessant. Der seigerungshemmende, korrosionswiderstands- und duktilitätssteigernde Li-Einfluss wird auf Mg-Al-SE-Systeme (AE) übertragen, da Aluminium zu Seltenen Erden eine höhere Affinität als zu Lithium aufweist. In anderen Fällen ist durch den Zuschlag von Li zu Mg-Al-Systemen die Bildung einer korrosionssteigernden AlLi-Phase zu erwarten. Diese würde nicht nur durch ihren kathodischen Charakter, sondern auch durch den Entzug von Al aus dem Mischkristall den Korrosionswiderstand senken. Andererseits kann Li nicht nur die natürliche Deckschicht $Mg(OH)_2$, sondern auch $SE(OH)_3$ und $SEAlO_3$ als weitere Deckschichtkomponenten durch die Dynamische Alkalisierung stabilisieren.

Die folgenden Ausführungen betreffen AE-Systeme mit gestuften Li-Gehalten: AE42, LAE242, LAE342, LAE442 und LAE542, wobei 12 at% Li aufgerundet 4 mas% entsprechen. Die Werkstoffe LAE452 und LAE472 werden auf Basis von Versuchen zum korrosionsschützenden Legieren 4 mas% Li und auf Basis der Kenntnisse von AM- und AZ-Systemen zur Gefügeausbildung in Abhängigkeit des Al-Gehaltes 7 mas% Al verwenden, wobei der Grenzwert für Al unter Berücksichtigung der Kornfeinung durch SE höher als die allgemein anzunehmenden 5 mas% liegt. Ein Maximierung des Al-Gehalts ist jedoch unter dem Aspekt der Deckschichtverdichtung mit Magnesiumaluminat anzustreben.

Mit Zunahme der Li-Komponente steigt die elektrochemische Korrosionsrate des AE-Systems bei gleichbleibendem Al-Gehalt von 4 mas% initial leicht an. Die makroskopischen Befunde der Korrosionsproben nach 200 h in synthetischem Meerwasser zeigen jedoch, dass die erhöhten Korrosionsraten von LAE542 und LAE452 durch einen erhöhten Angriff im Nahbereich der neutralen Faser des Gussbolzens und somit durch Entmischungen zu begründen sind.

Der metallische Glanz kann darauf zurückgeführt werden, dass gegenüber der Li-freien Variante, die als Deckschichtkomponenten $Mg(OH)_2$, $MgAl_2O_4$, $Al(OH)_3$ (letzteres nur bei mittleren pH-Werten) und $Ce(OH)_3$ aufweisen, als weitere $CeAlO_3$ durch die von der Li-Konzentration abhängige pH-Wertanhebung stabilisiert wird. Durch den angehobenen pH-Wert wird das $Al(OH)_3$ instabil, dies ist aber erwünscht, da das gesamte Aluminium in Aluminate übergeht. Durch die Steigerung des Al-Gehalts von 4 mas% über 5 mas% auf 7 mas% wird zum einen die Ausscheidungsdurchsetzung erwartungsgemäß drastisch erhöht sowie die Art der Ausscheidungen verändert. Zum anderen wird eine deutliche Verringerung der elektrochemischen Korrosionsrate erzielt. Das hochlegierte LAE472-System ergibt das korrosionsstabilste System.

Die thermomechanische Modifikation der LAE472 erfolgt aufeinander aufbauend als Gießen, Homogenisieren, Strangpressen und Auslagern. Im Gusszustand ist der Mg-Li-MK von großflächigen Kolonien der $Al_{11}Ce_3$ -Phase durchsetzt. Das Homogenisieren soll nicht nur Ausscheidungen und Eigenspannungen durch das Kokillengießen reduzieren, sondern darüber hinaus definierte Homogenisierungs- und Auslagerungszustände einstellen. Das Homogenisieren wird für die Modellwerkstoffe mit (350 °C/4 h/Öl) durchgeführt, wobei die Halbzeuge in eine Wärmebehandlungsfolie eingeschlagen werden, die die Verdampfung reduziert, um das Ausdiffundieren von Li-

thium zu vermindern. Aufgrund der starken Ausscheidungsdurchsetzung kann das Gefüge einer LAE472 nicht vollkommen wie einer LAE442 homogenisiert und somit von Mikrolokallementen bereinigt werden. Durch die Wärmebehandlung wird 5 jedoch nicht ein Großteil der Ausscheidungen in die Matrix aufgesogen, sondern durch Koagulation eine deutliche Vergrößerung und verstärkte Ausscheidungsdurchsetzung des Gefüges eingestellt. Entsprechend den Prinzipien des korrosionsschützenden Legierens sinkt somit der Korrosionswiderstand 10 der homogenisierten LAE472 vs. LAE442 im Gusszustand.

Die thermomechanische Behandlung besteht aus zwei Schritten: einer halbstündige Vorwärmung bei 350°C und anschließendem Voll-Vorwärts-Fließpressen bei 300°C.

15 Durch das Strangpressen kommt es im Gefüge zu erneuten Ausscheidungen, die wiederum die mechanischen Eigenschaften und den Korrosionswiderstand beeinflussen. Durch ein erneutes Auslagern (180 °C/16 h/Öl) wird die Ausscheidungen gleichmäßig verteilt. Der Ausscheidungsanteil der globularen Al₂Ce- und lamellaren Al₄Ce-Phasen bleibt unverändert, 20 das Korn wird jedoch feiner. Die Korrosionsrate der LAE472 ist im Gusszustand mit 0,04 mm/a in diesem Proben-Durchgang maximal, jedoch deutlich unter der Größenordnung des Ausgangswerkstoffes MgAl4SE2 mas% mit 0,2 mm/a. Die Korrosionsraten der wärmebehandelten Werkstoffe weisen auf ein 25 weiteres Modell des korrosionsschützenden Legierens hin: Nicht die falsch homogenisierte und somit nicht lokalelementbefreite LAE72 weist die niedrigste Korrosionsrate auf, sondern die stranggepresste und durch Auslagerung mit feinen Lokalkathoden durchsetzte LAE472 mit 0,025 mm/a. Die definierte Durchsetzung der Matrix mit edleren Phasen, so 30 genannten lokalen Kathoden, einem weiteren Prinzip des kor-

rosionsschützenden Legierens, führt zu einer Steigerung des Korrosionswiderstandes gegenüber dem Gußzustand.

Allen LAE472-Systemen ist im elektrochemischen Korrosionsversuch im aggressiven Medium des synthetischen Meerwassers gemein, dass sie zum einen extrem geringe Korrosionsraten aufweisen, zum anderen kinetisch nicht stabilisiert sind: Die Korrosionsraten nehmen über der Zeit zu. Dieses Charakteristikum weisen die LAE-Systeme bis maximal 4 mas% Al für die Untersuchungsdauer von 200 h nicht auf. Diese Differenz erlaubt eine Klassifizierung in beschleunigt und „nur“ korrodierende Implantatwerkstoffe, weil die hier dargestellten Korrosionsraten in vivo proportional größer ausfallen.

Die Übertragung der Deckschichtbildung unter Beteiligung von Seltenerden, hier Ce, führte auf die empirische Untersuchung des Korrosionswiderstandes von Mg-Y-SE- (WE)-Legierungen als Implantatwerkstoff in-vivo. Die Ergebnisse bestätigten auch hier den korrosionshemmenden Effekt von Ce, wobei diese Legierungen eine höherer Festigkeit und geringere Duktilität aufweisen. Auf Grund der unkritischen Konstitution der Zweistoffsysteme kann nach den Regeln der Metallurgie und Metallphysik abgeleitet werden, dass eine weitere Erhöhung des Seltenerden-Anteils den Korrosionswiderstand weiter erhöht.

Patentansprüche

1. Medizinisches Implantat für den menschlichen und tierischen Körper, das zumindest teilweise aus einer Magnesiumlegierung besteht, die Anteile von Seltenerdmetallen und Lithium enthält.
5
2. Medizinisches Implantat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Magnesiumlegierung Lithium in einem Anteil von 0,01 bis 7 mas%, Aluminium in einem Anteil von 0,01 bis 16 mas% und Seltenerdmetalle in einem Anteil von 0,01 bis 8 mas% enthält.
10
3. Medizinisches Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Seltenerdmetalle Cer und/oder Neodym und/oder Praseodym Verwendung finden.
15
4. Medizinisches Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Magnesiumlegierung Yttrium in einem Anteil von 0,01 bis 7 mas% enthält.
20
5. Medizinisches Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Magnesiumlegierung gemäß der Formel MgLi₄Al₄SE₂ mas% zusammengesetzt ist, wobei SE ein Seltenerdmetall ist.
25

6. Medizinisches Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Magnesiumlegierung gemäß der Formel MgY₄SE₃Li_{2,4} mas% zusammengesetzt ist, wobei SE ein Seltenerdmetall ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06375

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/04 A61L27/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Dat

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 99 03515 A (HAUSDORF GERD ;MEYER JOERG (DE); HEUBLEIN BERND (DE)) 28 January 1999 (1999-01-28) page 5 claims 1,8,10 -----	1-6
A	DE 20 10 841 A (DANNOEHL W) 23 September 1971 (1971-09-23) page 1 page 3, paragraphs 1,2 page 4, paragraph 2 claim 2 -----	1-4
A	EP 0 719 870 A (SAMSUNG DISPLAY DEVICES CO LTD) 3 July 1996 (1996-07-03) column 1, line 22-45 claim 1 -----	1,3

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 September 2002

Date of mailing of the international search report

13/09/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Böhm, I

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06375

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 765 947 A (SANTOKU METAL IND) 2 April 1997 (1997-04-02) claim 1 -----	1,3
A	DE 197 31 021 A (MEYER JOERG) 21 January 1999 (1999-01-21) column 2, line 30-63 column 3, line 34-47 claim 4 -----	1
A	US 4 126 242 A (YAJIMA SEISHI ET AL) 21 November 1978 (1978-11-21) column 1, line 34-68 claim 1 -----	1,3,4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 02/06375

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9903515	A	28-01-1999	DE AU WO EP JP US	19731021 A1 9154198 A 9903515 A2 0923389 A2 2001511049 T 2002004060 A1	21-01-1999 10-02-1999 28-01-1999 23-06-1999 07-08-2001 10-01-2002
DE 2010841	A	23-09-1971	DE AT AT AT FR GB GB JP NO NO SU	2010841 A1 320999 B 331053 B 579673 A 2084320 A5 1354363 A 1354873 A 55022544 B 134561 B 131513 B 505344 A3	23-09-1971 10-03-1975 10-08-1976 15-10-1975 17-12-1971 05-06-1974 05-06-1974 17-06-1980 26-07-1976 03-03-1975 28-02-1976
EP 0719870	A	03-07-1996	CN DE DE EP HU JP RU US	1128412 A ,B 69516383 D1 69516383 T2 0719870 A1 73269 A2 9118941 A 2110365 C1 5679130 A	07-08-1996 25-05-2000 21-09-2000 03-07-1996 29-07-1996 06-05-1997 10-05-1998 21-10-1997
EP 0765947	A	02-04-1997	AT DE DE EP KR US CN WO	207132 T 69615976 D1 69615976 T2 0765947 A1 216305 B1 5817222 A 1149891 A ,B 9631633 A1	15-11-2001 22-11-2001 04-04-2002 02-04-1997 16-08-1999 06-10-1998 14-05-1997 10-10-1996
DE 19731021	A	21-01-1999	DE AU WO EP JP US	19731021 A1 9154198 A 9903515 A2 0923389 A2 2001511049 T 2002004060 A1	21-01-1999 10-02-1999 28-01-1999 23-06-1999 07-08-2001 10-01-2002
US 4126242	A	21-11-1978	JP JP JP JP JP DE FR GB	1146066 C 51134303 A 57045817 B 1103577 C 51010109 A 56052105 B 2531406 A1 2278781 A1 1514230 A	12-05-1983 20-11-1976 30-09-1982 16-07-1982 27-01-1976 10-12-1981 29-01-1976 13-02-1976 14-06-1978

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06375

A. KLASSEFIZIERTUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/04 A61L27/58

Nach der Internationalen Patenkklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBiete

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 99 03515 A (HAUSDORF GERD ;MEYER JOERG (DE); HEUBLEIN BERND (DE)) 28. Januar 1999 (1999-01-28) Seite 5 Ansprüche 1,8,10 ---	1-6
A	DE 20 10 841 A (DANNOEHL W) 23. September 1971 (1971-09-23) Seite 1 Seite 3, Absätze 1,2 Seite 4, Absatz 2 Anspruch 2 ---	1-4
A	EP 0 719 870 A (SAMSUNG DISPLAY DEVICES CO LTD) 3. Juli 1996 (1996-07-03) Spalte 1, Zeile 22-45 Anspruch 1 ---	1,3 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erlinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

6. September 2002

13/09/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Böhm, I

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I) Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06375

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 765 947 A (SANTOKU METAL IND) 2. April 1997 (1997-04-02) Anspruch 1 ----	1,3
A	DE 197 31 021 A (MEYER JOERG) 21. Januar 1999 (1999-01-21) Spalte 2, Zeile 30-63 Spalte 3, Zeile 34-47 Anspruch 4 ----	1
A	US 4 126 242 A (YAJIMA SEISHI ET AL) 21. November 1978 (1978-11-21) Spalte 1, Zeile 34-68 Anspruch 1 -----	1,3,4

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

nales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06375

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9903515	A	28-01-1999	DE	19731021 A1		21-01-1999
			AU	9154198 A		10-02-1999
			WO	9903515 A2		28-01-1999
			EP	0923389 A2		23-06-1999
			JP	2001511049 T		07-08-2001
			US	2002004060 A1		10-01-2002
DE 2010841	A	23-09-1971	DE	2010841 A1		23-09-1971
			AT	320999 B		10-03-1975
			AT	331053 B		10-08-1976
			AT	579673 A		15-10-1975
			FR	2084320 A5		17-12-1971
			GB	1354363 A		05-06-1974
			GB	1354873 A		05-06-1974
			JP	55022544 B		17-06-1980
			NO	134561 B		26-07-1976
			NO	131513 B		03-03-1975
			SU	505344 A3		28-02-1976
EP 0719870	A	03-07-1996	CN	1128412 A ,B		07-08-1996
			DE	69516383 D1		25-05-2000
			DE	69516383 T2		21-09-2000
			EP	0719870 A1		03-07-1996
			HU	73269 A2		29-07-1996
			JP	9118941 A		06-05-1997
			RU	2110365 C1		10-05-1998
			US	5679130 A		21-10-1997
EP 0765947	A	02-04-1997	AT	207132 T		15-11-2001
			DE	69615976 D1		22-11-2001
			DE	69615976 T2		04-04-2002
			EP	0765947 A1		02-04-1997
			KR	216305 B1		16-08-1999
			US	5817222 A		06-10-1998
			CN	1149891 A ,B		14-05-1997
			WO	9631633 A1		10-10-1996
DE 19731021	A	21-01-1999	DE	19731021 A1		21-01-1999
			AU	9154198 A		10-02-1999
			WO	9903515 A2		28-01-1999
			EP	0923389 A2		23-06-1999
			JP	2001511049 T		07-08-2001
			US	2002004060 A1		10-01-2002
US 4126242	A	21-11-1978	JP	1146066 C		12-05-1983
			JP	51134303 A		20-11-1976
			JP	57045817 B		30-09-1982
			JP	1103577 C		16-07-1982
			JP	51010109 A		27-01-1976
			JP	56052105 B		10-12-1981
			DE	2531406 A1		29-01-1976
			FR	2278781 A1		13-02-1976
			GB	1514230 A		14-06-1978

THIS PAGE BLANK (USPTO)